

JP36-3700

A method for producing a capsule seamlessly filled with a droplet, which comprises continuously forcing out a liquid encapsulation material and a filling material in the form of a composite jet from a concentric opening, deforming the jet into composite droplets each consisting of the encapsulation material and the filling material, and cooling the droplets to a temperature that is the same or lower than the freezing temperature of the encapsulation material in medium for liquid cooling, so as to deform the droplets into capsules each consisting of the encapsulation material and the filling material, wherein the composite jet consisting of the coat of the encapsulation material and the central part of the filling material that are forced out from the concentric opening is vibrated, so as to achieve the initial compression for the formation of contracted portions and then the resultant is divided into separate droplets each consisting of the central part of the filling material and the coat of the encapsulation material.

公告 昭 36.4.21 出願 昭 31.1.28 特願 昭 31-1934

優先権主張 1955.1.28 (オランダ国)

発 明 者	エドワルト、コルネリス、ファン、エルフエン、ドーレンス	オランダ国ブスム、エス、グラーフエランツウクエーニーウエ44
同	ヤン、クリストフエル、ヤンセン	オランダ国ニュー、ロースドレヒト、リーステルベスラーン8
出 願 人	グロベツクス、インターナショナル、リミテッド	イギリス国チヤンネル、アイランズ、ジャージー、セント、ヘラー、ヒル、ストリート6
代理人 弁理士	中 松 潤 之 助	(全7頁)

## 継目無し充填カプセルの製造方法

## 図 面 の 略 解

第1図は本発明遂行用装置の一部切断概略図、第2図は複合粘着性ジェット上に作用する為に冷却液体に依り伝達される振動を与える第1図装置の脈動部分の断面図、第3図は常に同量の充填物質を複合ジェットの二つの継続的初期圧縮間に封入を確保する充填剤用ポンプと断続器とより成り、極く狭い限界内に充填物質をすべてが同量含有する継目なしカプセル製造用第1図装置のその部分の好個の態様を示す頂部図、第4図は第3図の線Ⅳ-Ⅳにて切断せる断続器の切断平面詳細図、第5図は第4図の線Ⅴ-Ⅴ切断側面図、第6図は第3図の線Ⅵ-Ⅵにて切断せるカプセル充填剤ポンプの断面図、第7図は複合粘着性ジェットを押出す噴嘴が冷却液体筒に関して振動する変型装置の一部分の切断部分図、第8図は発生された振動がこの充填剤を噴嘴に導く導管中の充填剤に作用し、次いで複合ジェットへこの充填剤に依つて伝達される如くした本発明による更に他の装置の断面図、第9図は第8図の線Ⅸ-Ⅸ断面図である。

## 発明の詳細なる説明

本発明は継目なしの充填カプセルの新規な製造方法に係るものである。

液状のカプセル化物質を環状孔口から押出すと同時に前記環状孔口の中心内の第2の孔口からカプセル充填物質を押出し、この孔口から、前記押出された物質を分離して、充填物質のまわりをカプセル化物質で囲繞した形状の混合滴となし、更にこの混合滴を液体冷却媒体内を通してカプセル化外皮を凝結する継目なし充填カプセルの製造法は知られている。

前述既知の方法の実施に際し、特に押出し温度に於けるカプセル化物質の粘度が1500センチポイズを超過せず、(有利には500-1000センチポイズ)しかもカプセル化物質と充填物質とを一緒に噴嘴を形成する孔口へ比較的低圧下に連続移送し、この噴嘴から混合滴として連続的に押出す場合には良質のカプセルを製造し得る。

しかしながらこの方法の製造速度は1分間当り約100カプセルに制限される。

本発明の目的は、充填物質とカプセル化物質とを複合滴を形成する噴嘴へ連続的に供給して、既知の方法で製造し

得た数即ち、1分間当り100個以上の製造率で均一な形のしかも均一な重さの継目なし充填カプセルを製造する方法を提供するにある。

詳しく云えば、本発明の目的は、カプセル充填物質より成る中心部と液体又は熔融状のカプセル化物質の外皮とより成る液体の粘着性連続ジェットを同中心の噴嘴孔口から放出し、このジェットに振動の回数にて初期圧縮を形成する振動作用を附与し、これによりこのジェットは自然力の影響下にて自身を更に圧縮し、最後にカプセル化物質の外皮中に充填物質の中心部が封入され、そして各々が同量の充填物質を含有する均一な形のしかも同一重量の複合滴に分割し、これ等滴を冷却して外皮物質を凝結せしめる方法を提供するにある。

本発明の方法は、充填物質の中心部とカプセル化合物の外皮とよりなる複合連続ジェットを形成し、このジェット上に作用する振動を発生せしめ、最終的にこの振動回数に従つて前記ジェットを均一な複合滴に分割する装置により行うことができる。

本発明の他の目的及び利益は図面を参照して詳記した後記の記載から明かとなるであろう。

第1図に於て、容器1は液状にあるカプセル化物質例えば、ゼラチン、水及びグリセリン混合物を含有する。この容器内の内容物は、適当な温度に熱することが出来る。即ち、図面に於ては、套2を通し、加熱用又は冷却用液を循環せしめて加熱もしくは冷却する方式のものである。この容器からカプセル化物質は導管3を通つて噴嘴4へ自然流下する。

前記導管を通り、噴嘴の環状孔口から流出するカプセル化物質量はバルブ5に依つて調節することが出来るが更に静水落差に依存し、また液体粘度及び導管と噴嘴との流体力学的抵抗に依存する。

操作温度に於けるカプセル化物質の推奨される粘度範囲は約400-1000センチポイズで1500センチポイズ以上又は100センチポイズ以下の粘度は避けるべきである。

本装置に於ける最良の結果は、操作温度で約650センチポイズの粘度の場合である。

容器6にも、同様な加熱もしくは冷却用套30が装置されており、カプセル充填物質例えば、医薬成分を溶解した

油が入っている。容器6からこのカプセル充填物質は導管7を通り、噴嘴4の中央孔口へ流下する。この流れは、自重に依つてのみ起り得るのでこの場合には、この導管に調節バルブを装着する必要がある。

しかしながら、カプセル充填物質を容器6から噴嘴へ移送するには、噴嘴へ充填物質の不変流を一定速度で連続して流す様設計されたポンプ8により行うのが有利である。充填物質が重力のみにて噴嘴へ移送される様な場合には、前記油の粘度は25~150センチポイズとするのが有利であるから、容器6内の充填物質を加熱若くは冷却してこの粘度となる様にするのが良い。しかしながら、この充填物質が一定量送り出しポンプ8に依つて移送される様な場合には油の粘度の影響はほとんど考慮に入れなくとも良い。しかしながら、充填物質の温度を一定にすることはこのポンプが一定容量の充填物質を移送するので製造されたカプセル内で、この充填剤の重量が異ならない様にするために所望される条件である。カプセル外皮がゼラチンより成り、充填剤が油である場合には、容器1内のゼラチン温度は約60~70℃、容器5内の油の温度は約25~35℃とすると良好な結果が得られる。

カプセル化物質と充填物質とは併合された流れとなり、複合粘着性ジェット即ち、充填物質の中心部とカプセル化物質の外皮とよりなるジェットとして噴嘴4から押し出される。この噴嘴の外側孔口は冷却液体9の液面下である。

この孔口の相当下方に、噴嘴孔口から押し出された液体の粘着性複合ジェットと同中心のしかも向い合った環状孔口即ちスリット11(第2図)を有する中空環10が設けられている。

この環状スリット11から冷却液体は水圧によつて間歇的に押し出される。

この圧力衝撃は、容器12内の冷却液体に依り環状孔口11と複合ジェット間に伝達され、一種の振動としてこのジェット上に作用する。ジェット上の前記作用はジェットに対して、最初の圧縮を形成することと成る。

自然力例えば表面張力及び重力の影響下に冷却液体中に落下する前記ジェットは、最初の圧縮位置に於けるよりも更に圧縮されて、最後に充填物質の中心部とカプセル化物質の外皮とより成る複合滴に分離する。

この容器12内の冷却液体中を通つて、それ等が更に下降する途中、これ等滴は、ほぼ球状となり、次いで外皮物質が凝結して、継目なしの充填カプセルを形成する程度の温度に冷却される。最初の圧縮が一定の振動回数にてジェット中に形成されるのでそれ等の大きさは、噴嘴から、この振動の各周期中に流れる液体量のみに依存する。従つて、充填物質の送出し速度と振動数を一定に保てば、カプセルは、ほぼ同量の充填物質を含有する。

一般に、充填物質の重量差は、2%以下である。前記送出し速度を変更し、それと同時に前記振動数を変更することに依り、充填物質含量10~500mgのものを容易に得ることが出来る。環状スリット11を通つて押出される冷却液体は、圧搾タンク13から導管14、回転断続器15、導管16を経て環即ち脈動装置10の上部内の環形室18(第2

図)に到り、次いでこの環形室18から第2環状室17へこれ等環状室間の多数の導管19を通つて入り、環状スリット11の全円周へ一様に液体を補給する。スリット11の幅は、環10の低部63がその器体10とネジ結合されているから、任意に調節することが出来る。

噴嘴と環状スリット11間の距離は、自然力に依つて惹起される最初の圧縮を防止する為にあまり大きすぎてはならない。この圧縮は振動に依つて惹起される最初の圧縮を妨害する好ましくないものである。

噴嘴と脈動装置のスリットとの間の垂直距離は一般に0.4~2cmであるのが有利である。

若し、振動数とそれに附随する滴形成率を1分間当り約250以上に増加する とこの程度の連続滴間の距離では、もはや重力の影響下のみでは、冷却液体中を落下する2滴の接触の危険性を避けることは出来ない。外皮凝結前の滴の接触を回避するには、移動若くは流動冷却流体を前記滴が重力と容器を通る冷却液体流との合力に依つて滴が形成される場所から、これ等を移送する様適応すべきである。

第1図には、容器12内の冷却液体の下方への流れが示されており、且カプセルと冷却液体は導管20を通り、液体が水圧に依つて移送される様に容器12内の冷却液体面より相当低い孔口21に流れることを示している。

孔口21から液体とカプセルは容器23内の傾斜篩22上に落下する。この冷却液体は篩を通り容器の下部内に通過する。そして液体から分離されたカプセルはスリット24を通つて連続的に取り出される。前記冷却液体はポンプ25に依り容器23から導管26を経て容器12の套27にポンプ送入される。

冷却液体が油、例えばパラフィン油の様な場合には此の導管に濾過器とシリカゲルの充填した容器とを装備して凝縮された水を保留するのが良い。

冷凍器(図示せず)と接続された套内の冷却コイル28は、液体を所望温度に冷却する。この套内の冷却液体は上向きに流れ、その上方側面で、容器12の上端を超えて容器内に流れ戻る。

側管29は容器12と套27内の流体の上昇を防止して液面が不必要に高くない様にする。

容器12内を下方に流れる冷却液体の所要線速度は製造速度とカプセルの大きさに依存する。

全重量約100mg、1分間当り約500カプセルの製造率に於て、約14cm/秒の速度とすれば、外皮凝結前の滴の接触は完全に避けることが出来る。

圧搾タンク13は、ポンプ32に依り、冷却された冷却液体がタンク13内に流れ込む如く套27の上部から導管31を通つて仕込まれる。側管33内の圧力バルブ34はタンク内の圧力を一定に保つ。而して、若し、脈動器10内のスリットの幅が約0.02cmなる場合にはこの圧力は約1/2kg/cm<sup>2</sup>とするのが良く、かくすることに依り、断続器15は圧力衝撃持続期間を連続せる二衝撃間の間隔の約1/10~1/3になる様に作用することが出来る。

しかしながら、この圧力は、臨界的ではなく、スリットの幅に依つて変化するものである。即ちスリットの幅が狭



い時には相応して圧力は高く、広い時には低い圧力である。衝撃期間を比較的長くし、幅広いスリットに高圧を加えた場合には、正常な滴の形成を妨害する。

一定量の充填物質がポンプ8に依つて環状スリット11から冷却液の連続圧縮2衝撃間の任意期間にて移送されるならば実質的に等しい充填物質含量を有するカプセルが形成される。

第3図に於て、軸36は、断続器15の軸37上のウォーム歯車35のウォームを駆動し、同じ軸36は他のウォームにより互換ウォーム歯車38を駆動する。この互換ウォーム歯車は、ポンプ8の軸45に取付けられた互換歯車40をピニオンに依つて駆動する互換歯車39と同じ軸に取付けられ、これ等を駆動して充填物を導管16を通つて噴嘴へ移送する。

かかるポンプ8と断続器15との連結方法に依り予め定められた量の充填物質をポンプに依つて移送し、振動の各周期ごとに複合ジェット中に押出す。互換歯車38、39、40を歯数の異なる他の歯車と置き換えることに依り、ポンプ9と断続器の速度比を所望の如く調節し得る。この断続器15は、液体をタンク13から導管16に正確に等しい周期で、連続二押し出し間の正確に等しい間隔にて間歇的送込みを行うことの出来る型のものであればいかなるものでも採用し得る。

第3、4及び5図に示す型のものは、円筒形孔腔を有する匣体41より成る。この円筒孔内で4個のスリットの設けられた円筒回転体42は、軸37に依つて駆動される。この4個のスリットは正確に等しい幅を持ち、回転体42の円周に沿ひ等間隔に穿設されている。

従つて、回転体が回転する時、各スリットの右端は、孔腔44の細孔と間歇的に連通してこの孔は導管16と連結するから、各継続的連通により環10の環状スリット11から冷却液体を間歇的に押出す。

ポンプ8はジェット中に一定量の充填物質を送出し得る型のものであればいかなるものでもよい。

推奨される型(第6図)のものとしては、円筒体50に依つて連結される2個の匣体46、47を有するものである。各匣体には、ねじ込み蓋51、52でその外端が閉塞される円筒形の孔腔48、49が穿設されている。ピストン53及び54はそれ等に一定速度を与え回転円盤51に依つて夫々孔腔48、49内を前後に運動する。蓋51とピストン54間及び蓋52及びピストン53間に夫々圧力を働かせるスプリング55及び56は廻転円板57に対してピストンを連続的に圧縮し、斯くの如くして2個のピストンが一定の線速度を確保する。図示の方向に円板57を廻転せしめると、充填物質は容器6から導管62を通り、次いで差圧に依つてその座からシリンダー49内に上昇されるバルブ61を経て吸引されるが、バルブ60は導管16内の圧力に依つてその座上で閉鎖される。

同時に、シリンダー48からの充填物が充填物自体の圧力に依つてその座から上昇されるバルブ58を通り、導管16を通つて移送されると、バルブ59は閉鎖される。

円板57が半廻転された後、ピストンの直線運動は逆に

成りバルブ58及び61は閉鎖し、バルブ59及び60は上昇してシリンダー49の内容物は一定の速度のもとに導管16内に移送され、次いでシリンダー48が充填される。

後記の実施例は本発明の好個の実施態様を示すもので、これに依つて本発明を何等制限するものではない。

#### 例 1

容器1を70℃にてゼラチン(60℃に於ける粘度約600センチポイズ)を満し、そのゼラチンの静水落差を16cm、環状孔口の直径を0.3cmとした。

容器6を40℃で比重0.907の油中のビタミンA及びD溶液で満した。ポンプ8で移送される1分間当りの油量は19.13cm<sup>3</sup>即ち17.38gであつた。噴嘴の内側孔口の直径は0.08cmであつた。

容器12及びタンク13は約5℃の冷却液体たるパラフィン油が入れられた。

断続器は、脈動装置スリット11を通してパラフィン油を0.02秒間に1回1秒当り正確に8回押し出した。

タンク13内の油圧は約1000g/cm<sup>2</sup>であつた。

脈動装置の環状スリットの直径は1.0cm、幅は0.02cmでその取付け位置は噴嘴下約0.6cmであつた。

油の押し出し終りと次の油の押し出し始め間の時間的間隔は、0.105秒であつた。充填剤重量約36mg、全重量約80mgの8個のカプセルが、毎秒形成された。秒当り約12cmの冷却液体の直線降下速度は、外衣が固化する前に冷却液体中の滴の接触を避けるに充分であることを立証した。多数のカプセルの充填剤の重量差は0.5mg以下であつた。

#### 例 2

容器1は64℃で粘度615センチポイズ(60℃で)のゼラチンを含有し、容器6には30℃の油操作温度で0.925の比重を有する医薬油を含有している。

噴嘴の環状孔口の直径は、0.4cmで内側孔口の直径は0.11cmであつた。ポンプ8は39.7gの医薬油を噴嘴を通して排出した。直径1cm取付位置が噴嘴下約0.9cmの振動装置のスリット(0.025cm)を通して、1秒当り4衝撃のパラフィン油を押し出した。この衝撃の持続期間は0.05秒であつた。

1分間当り、合計の重量が310mgで164~166mg間の充填剤を含有するカプセルを240個形成した。ポンプ8を使用せず43cmの静水落差で操作して充填剤重量146~152mg間を有するカプセルが1分間当り、240個得られた。

しかしながら本発明の方法は、叙述の如く脈動器で振動を適用することのみに限定されるものではなくて、液体複合ジェット上に作用する振動を発生し、且このジェット内に圧縮を形成することの出来るものであればいかなる装置に依つても遂行出来る。

斯種装置の他の型は、第7図中に部分的に示されている。

この型の装置の噴嘴4は、カプセル化物質及び充填物質用の液体容器と仕込み管3、7及び彎曲導管(図示せず)に依つて連結する。

噴嘴は、歯64を有すロッド71に固定されている。ロッ

ド71は2個の嵌め管66を運び、固定ロッド67に添って移動し得る横棒72に取付けられている。

これ等嵌め管の相当下方に、これ等ロッドは肩69を供えている。これ等肩に対して静止している圧縮バネ68は、嵌め管66に対して上向き圧力を附加して固定ロッド67に取付けられた嵌め管に依つて支持され軸70上で回転する歯車65に向い歯64を圧縮する。歯車65のこの回転は、容器12に関して垂直振動を噴嘴4に附与する。

この振動は振動回数にて噴嘴から押出された液体の粘着性連続複合ジェット内に初期の圧縮を形成し、これにより自然力の影響のもとにジェットは誘発された最初の圧縮場所ですれ自身を更に圧縮して、最終的にそれ自身を充填物質の中心部と冷却液体中で凝結するカプセル化物質の外皮とより成る別々の滴に分離する。

歯車65の軸70と充填物質の一定送出ポンプの駆動装置とを組み合わせると、一定量の充填物質が振動の各周期ごとに噴嘴から押し出され、充填物質をほぼ一定量含有する複合滴を形成することは自明である。

噴嘴の一衝程量は、有利には滴の直径の約1~1.5倍間とすべきである。一衝程量をこの直径の約120%とすると非常に良好で均一な結果が得られる。

しかしながら、この型の装置の重量約100mg以下のカプセルを製造する最大製造速度は最初に記載されたものよりも若干少く、脈動器を有する装置の1分間当り約500~600カプセルに比して、1分間当り約350カプセルのものが得られる。

この型の装置の製造速度の例を記載すると例2中に記載された成分から全重量が約400mgで充填物質量が200mgであるカプセルを約240個製造することが出来る。

本発明の方法を遂行する第3の方法は、第8及び9図に示せる振動装置で得ることが出来る。導管80は螺旋状圧縮バネ82で道管80の壁の突出部83上を圧縮する鉄の如き磁性材料のコアー81を含有する。このコアーは周期的磁場によつて周期的に上昇され、この磁場は導管のまわりのコイル84を通る電流衝撃に依つて誘起される。この振動コアーは導管内の液体に振動を与える。

若し、斯種振動器が噴嘴へのカプセル化物質用導管3内か噴嘴への充填物質用導管7内かに取付けられるならば、この噴嘴から押出される此の複合ジェットは振動回数にて圧縮して、この圧縮は遂にはこのジェットを分離した滴に分割する。

電流断続器と充填物質用ポンプとを組み合わせると、ほぼ等量の充填物質を含有するカプセルが製造される。

#### 例 3

導管7内に第8図及び第9図の型の振動装置を有し、容器1は、操作温度65℃で粘度約460センチポイズのゼラチンを含有し、噴嘴の環状孔口の直径を0.5cmとなし、容器6中の充填物質は温度30℃の鰹肝油を使用ししかも導管7中にポンプを使用せず、40cmの静水落差で操作し、秒当り4衝撃に依り1分間当り240カプセルを製造した。

これ等のカプセルは142~154mgの鰹肝油を含有し、全重量約300mgであつた。

#### 特 許 請 求 の 範 囲

液体状のカプセル形成用材料と充填材料とを同中心的孔口から複合ジェットとして連続的に押出し、次いで前記ジェットをカプセル形成用材料と充填材料とより成る複合滴に変形し、この滴を、液体冷却用媒質中にてカプセル形成用材料の凍結温度以下の温度迄冷却してカプセル形成用材料と充填材料とより成るカプセルに変形することによる継目無し充填されたカプセルの製造方法に於て、前記同中心的孔口から押出されたカプセル形成用材料の套と充填材料の中心部とより成る複合ジェットに先ず振動作用を与えて収縮された部分を形成する為の初期の圧縮を遂行させ、次いでこれを充填材料の中心部とカプセル形成用材料の外皮とより成る別々の滴に分割することを特徴とする継目無し充填されたカプセルの製造方法。

#### 附 記

- 1 所定量の充填物質を、実質的に等量の充填物質を含有する複合滴となる様各振動周期に於て複合ジェットへ供給する特許請求の範囲記載の方法。
- 2 複合ジェットの初期圧縮を、複合ジェットのまわりの環状孔口から冷却液を連続的に周期的に押し出すことに依つて形成せしめる特許請求の範囲又は附記第1項記載の方法。
- 3 複合ジェットの初期圧縮を、複合ジェットに関して冷却液体を押し出す噴嘴の周期的上昇、下降運動に依つて形成せしめる特許請求の範囲又は附記第1項記載の方法。
- 4 複合ジェットの初期圧縮を、充填物質とカプセル化物質とを目的の噴嘴に導く諸導管の一つの中で導管より断面が実質的に小なるコアーの振動に依つて形成せしめる特許請求の範囲又は附記第1項記載の方法。
- 5 複合滴をそれ等が形成された場所から重力と容器内の冷却液体の流れの力に依つて下方に移動せしめ、冷却液体からカプセルを連続的に分離する篩を有する第2容器内に凝結滴と共に冷却液体を静水圧力で連続的に送り、このカプセルを連続的に取り出して、更に冷却後この冷却液体を第1の容器に返還する特許請求の範囲及び前記附記各項の何れかに記載の方法。
- 6 液体の複合ジェットを噴嘴から押出す手段及び更に前記ジェットに振動作用を与えて振動回数にて前記ジェット中に初期の圧縮を形成し、これにより前記ジェットは振動の回数にて複合滴にそれ自身を分割する手段を特徴とする充填材料を、一緒に噴嘴を形成する同中心的孔口に連続的に補給する手段及びカプセル形成用材料の融点以下の温度に於ける冷却用液体を含む冷却用仕組で構成する継目無し充填カプセル製造用装置。
- 7 前記ジェットへ充填物質を供給する手段と、振動発生手段とを結合して、振動全周期中に常に予定の等しい量の充填物質をジェット中に押し出す附記第6項記載の装置。
- 8 前記ジェットに振動作用を加える装置はジェットに面したジェットと同中心的の環状スリットと、前記スリットから前記ジェットに水圧力下にて冷却液体を周期的

に押し出す手段とより成る附記第6項又は第7項記載の装置。

9 ジェットへ振動作用を与える装置は噴嘴を冷却液体に関して上方及び下方に周期的に運動する手段で構成する附記第6項又は第7項記載の装置。

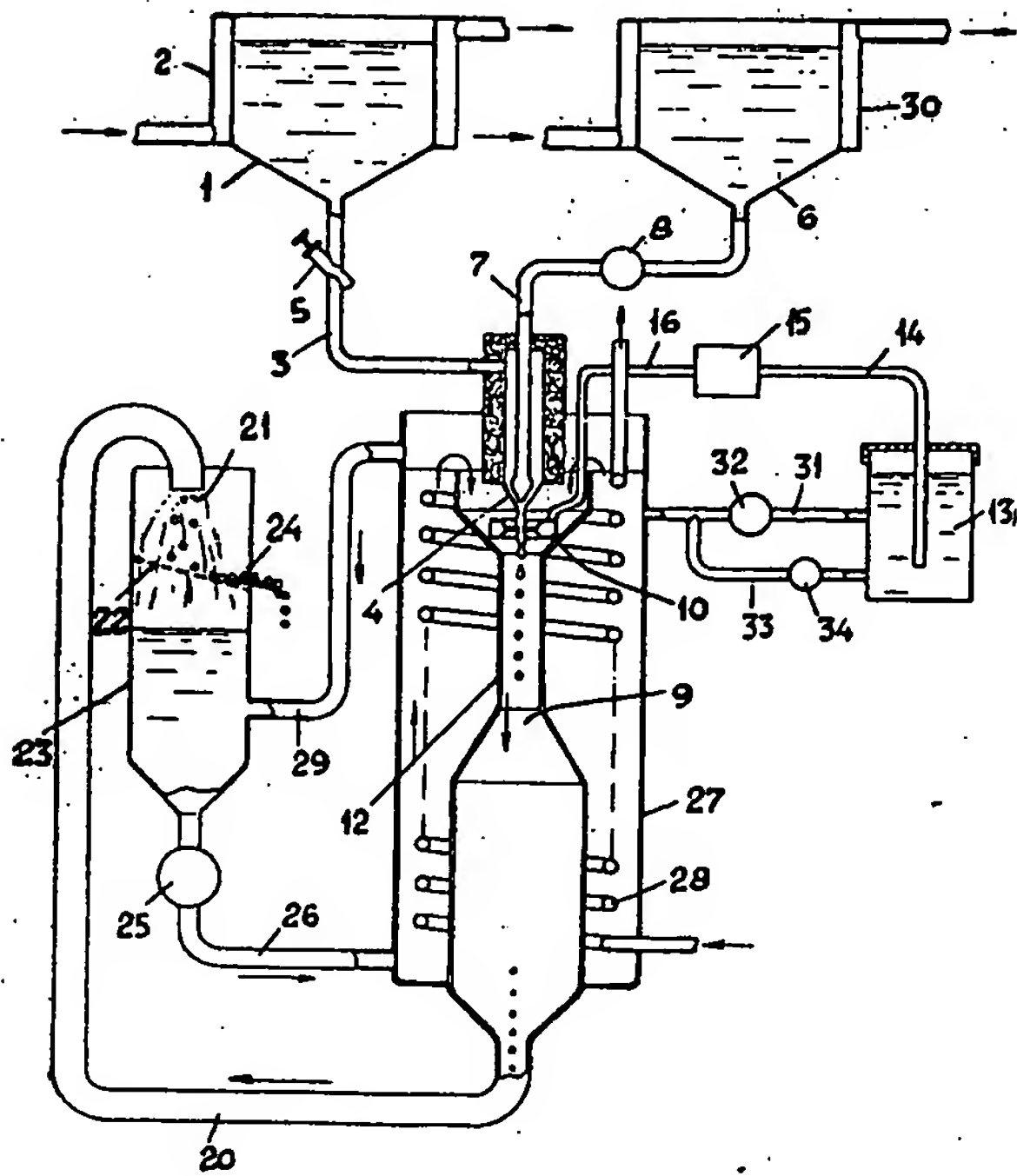
10 脈動をジェットに与える装置が噴嘴へ液体を導く諸導管の1個中で振動し、その断面が実質的に導管の断面よりも小であるコアより成る附記第6項又は第7項記載

の装置。

11 冷却液体を複合滴が形成される容器内を通して下方に移動せしめる手段と、容器の底から冷却液体及びカプセルを篩に連続的に排出する手段と、前記篩からカプセルを連続的に取り出す手段と、カプセルを取り出した液体を更に冷却した後容器に連続的に返還する手段より成る附記第6～10項の何れかに記載の装置。

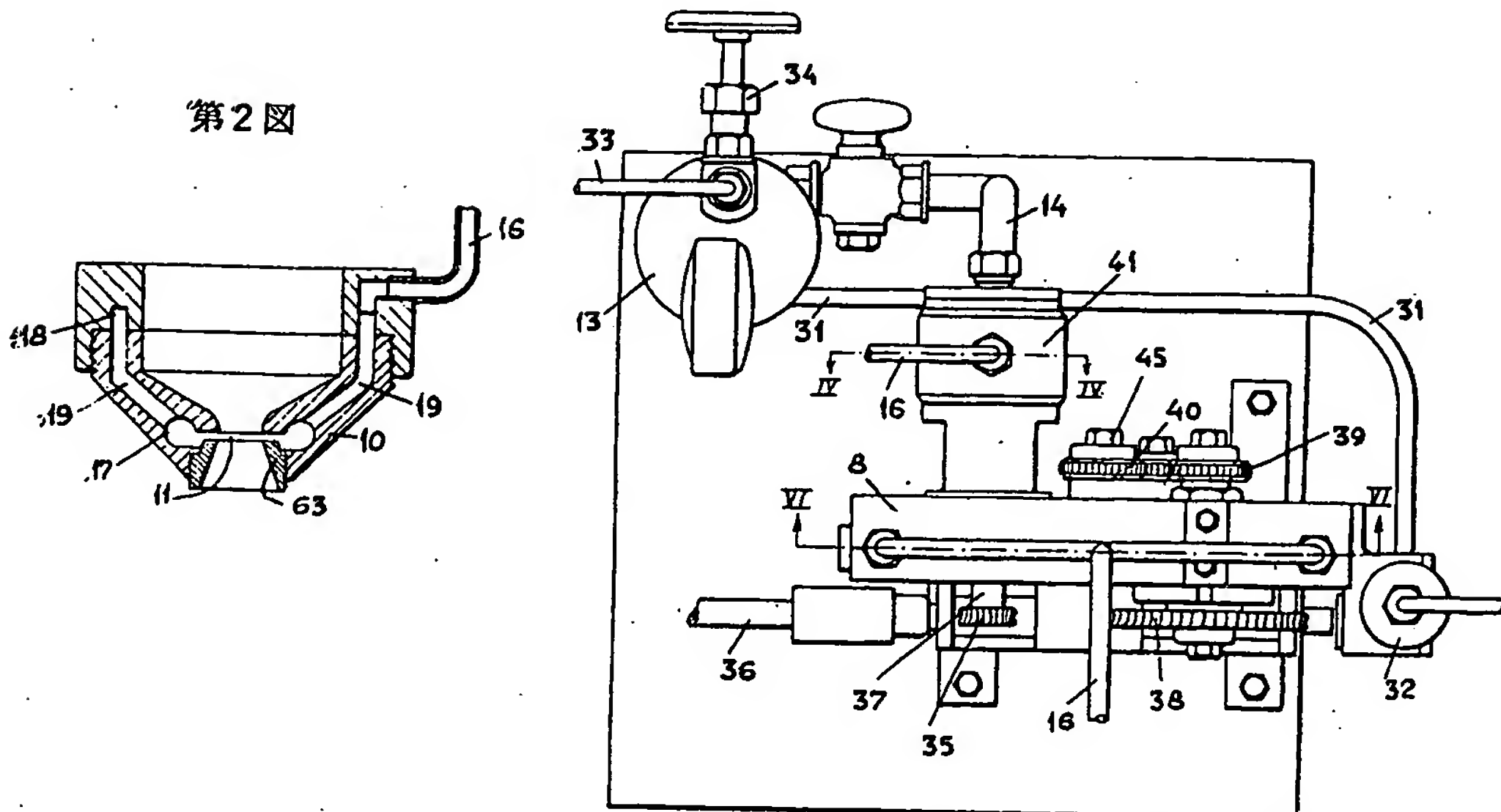
第1図

BEST AVAILABLE COPY



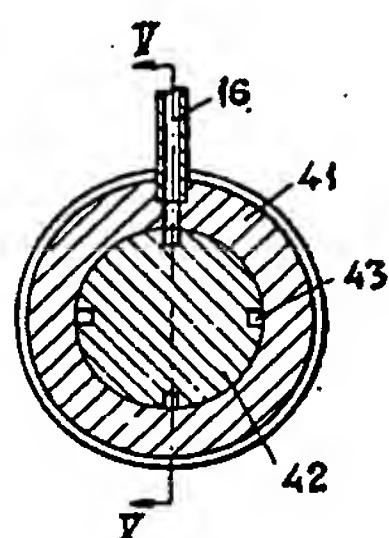
第3図

第2図

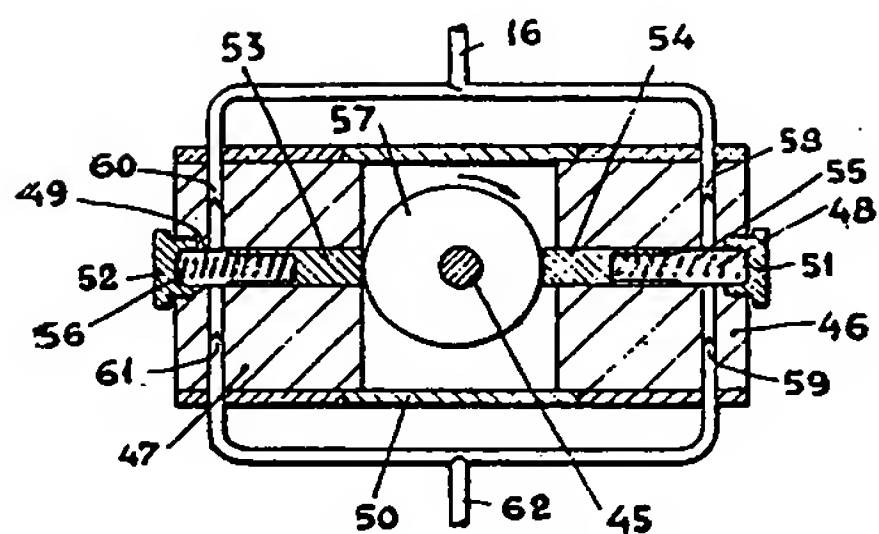




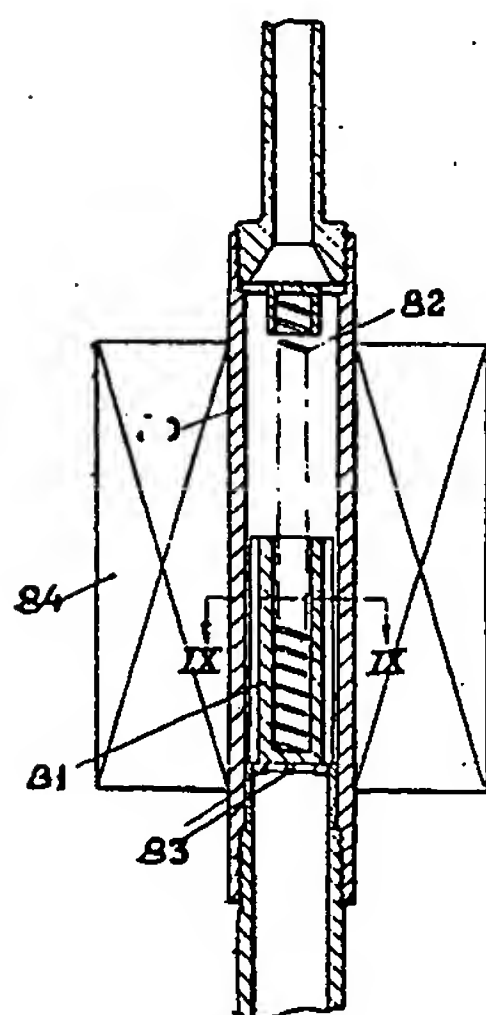
第4図



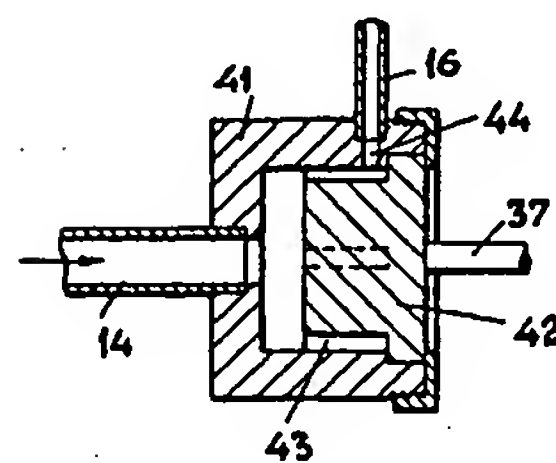
第 6 図



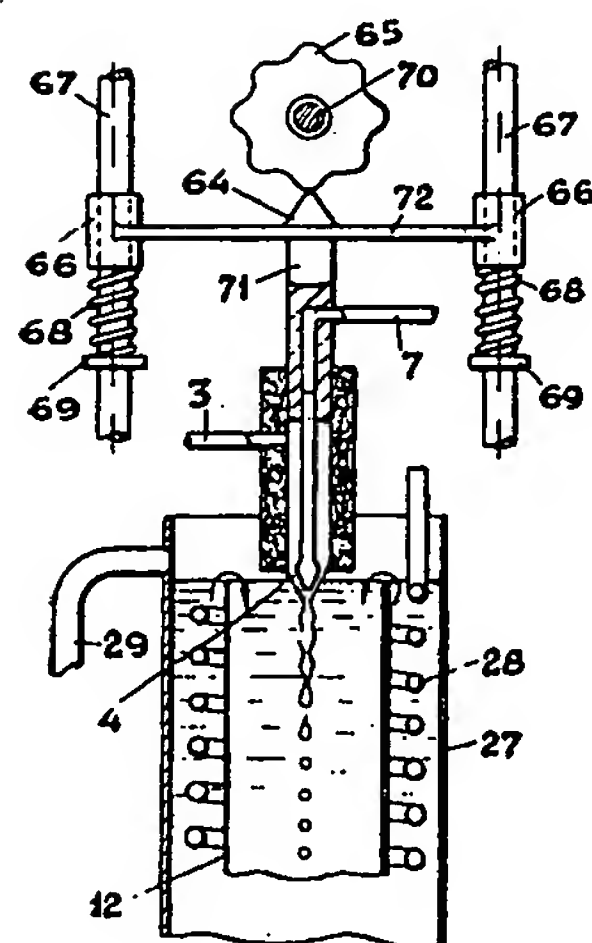
第8図



第5図



第7図



第9図

